UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948 — N° 194

# RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'ÉOSINOPHILIE TISSULAIRE PROVOQUÉE PAR LES HELMINTHES

## THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 29 Juillet 1948*

PAR

**Raymond-Joseph PAUTRIZEL**

DOCTEUR ÈS SCIENCES
PHARMACIEN

Né à Basse-Terre (Guadeloupe), le 3 Juin 1916

Examinateurs de la Thèse :

MM. SIGALAS, professeur ..... *Président*
CHELLE, professeur ..... *Juges*
TAYEAU, agrégé ..... *Juges*
MAYER, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1948

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948 — N° 194

# RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'ÉOSINOPHILIE TISSULAIRE PROVOQUÉE PAR LES HELMINTHES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 29 Juillet 1948*

PAR

**Raymond-Joseph PAUTRIZEL**

DOCTEUR ÈS SCIENCES
PHARMACIEN

Né à Basse-Terre (Guadeloupe), le 3 Juin 1916

Examinateurs de la Thèse :

MM. SIGALAS, professeur ..... *Président*
CHELLE, professeur ..... *Juges*
TAYEAU, agrégé ..... *Juges*
MAYER, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1948

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

**DOYEN : M. DUPÉRIÉ — ASSESSEUR : M. CHELLE**

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT.

## PROFESSEURS :

| | MM. |
|---|---|
| Clinique médicale | DUPÉRIÉ / CREYX |
| Clinique chirurgicale et gynécologique | CHARRIER |
| Clinique chirurgicale | PAPIN |
| Clinique d'accouchements | RIVIÈRE |
| Anatomie pathologique et microscopie clinique | DE GRAILLY |
| Anatomie | VILLEMIN |
| Anatomie générale et histologie | G. DUBREUIL |
| Hygiène | PIÉCHAUD |
| Médecine légale et médecine du travail | DERVILLÉE |
| Electroradiologie et clinique d'électricité médicale | REBOUL |
| Chimie | CHELLE |
| Botanique et matière médicale | GOLSE |
| Pharmacie | VITTE |
| Physiologie | FABRE |
| Clinique médicale des maladies des enfants | FONTAN |

| | MM. |
|---|---|
| Zoologie et parasitologie | SIGALAS |
| Médecine expérimentale | AUBERTIN |
| Clinique ophtalmologique | BEAUVIEUX |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | LOUBAT |
| Clinique des maladies infectieuses | DAMADE |
| Chimie biologique et médicale | MACHEBŒUF |
| Physique médicale et pharmaceutique | PIFFAULT |
| Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques | BONNIN |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JOULIA |
| Clinique des maladies des voies urinaires | DARGET |
| Clinique des maladies nerveuses et mentales | DELMAS-MARSALET |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie | PORTMANN |
| Toxicologie et hygiène appliquée | CASTAGNOU |
| Clinique odonto-stomatologique | DUBECQ |

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL : M. GIRARD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE : MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), MESNARD (Pharmacie).

## AGRÉGÉS EN EXERCICE :

| | MM. |
|---|---|
| Physiologie | N... |
| Médecine générale | BROUSTET / SARIC / DUBARRY / J. TRAISSAC / BERGOUIGNAN |
| Chirurgie générale | MASSÉ / MAGENDIE / POUYANNE / LAUMONIER / CHAVANNAZ |

| | MM. |
|---|---|
| Obstétrique | MAHON |
| Ophtalmologie | BESSIÈRE |
| Oto-rhino-laryngologie | DESPONS |
| Dermatologie et syphiligraphie | LE COULANT |
| Chimie médicale | TAYEAU |
| Chimie générale pharmaceut. et toxicologie. | N... |
| Histoire naturelle médicale et parasitologie. | N... |
| Histologie | MAYER. |
| Pédiatrie et puériculture | VERGER |
| Médecine légale et médecine du travail | L'ÉPÉE |
| Electro-radiologie | LACHAPÈLE |
| Odonto-stomatologie | MARONNEAUD |

## MAITRE DE CONFÉRENCES :

Physique pharmaceutique..... M. BLANQUET.

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

| | MM. |
|---|---|
| Médecine opératoire | MASSÉ |
| Accouchements | N... |
| Puériculture | PÉRY |
| Zoologie et parasitologie | N... |
| Urologie | N... |
| Législation pharmaceutique | POPLAWSKI |
| Ophtalmologie | N... |
| Anatomie | RIGAUD |
| Chimie minérale | N... |

| | MM. |
|---|---|
| Botanique | GIRARD |
| Cryptogamie | GIRARD |
| Pharmacie galénique | MESNARD |
| Bactériologie | MOUREAU |
| Physiologie | Mlle ROUGIER |
| Chimie biologique | N... |
| Parasitologie et biologie appliquées | PAUTRIZEL |
| Pathologie chirurgicale | LAUMONIER |
| Electro-radiologie | CAILLON |

*Le Secrétaire de la Faculté :* ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

*MEIS ET AMICIS*

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SIGALAS

PROFESSEUR DE ZOOLOGIE ET PARASITOLOGIE

DIRECTEUR HONORAIRE DE LA STATION BIOLOGIQUE D'ARCACHON

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

# AVANT-PROPOS

*Avant d'aborder l'exposé des recherches qui font l'objet de notre travail, il nous est particulièrement agréable d'adresser l'hommage de notre vive et respectueuse gratitude à nos Maîtres des Hôpitaux, de la Faculté des Sciences, de la Faculté de Médecine et de Pharmacie, et en particulier aux Membres de notre jury de thèse.*

*Grâce à l'amabilité et au dévouement de notre ami, M. le Professeur agrégé Mayer, nous sommes parvenu à mener à bien la partie histologique de notre travail. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre très vive reconnaissance.*

*M. le Professeur agrégé Tayeau nous a initié à l'immunochimie, puis nous a associé à plusieurs de ses recherches. Nous sommes heureux de le compter parmi nos juges.*

*M. le Professeur Chelle a toujours été pour nous un conseiller sûr et précieux. La paternelle bienveillance qu'il nous a toujours témoignée nous touche profondément. Nous le prions de croire à notre respectueux attachement.*

*A notre Maître, M. le Professeur Sigalas, nous devons notre formation. Grâce à son affectueuse sollicitude, nous avons pu acquérir nos grades universitaires.*

*Depuis plusieurs années, notre Maître, pressentant tout l'intérêt de l'immunologie et de l'anaphylaxie parasitaires, nous a peu à peu orienté vers ce domaine. Nous avons eu la chance de trouver en lui un guide sûr et particulièrement bienveillant.*

*Les mots ne sont pas à même de lui exprimer l'immense reconnaissance que nous lui devons.*

# RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'ÉOSINOPHILIE TISSULAIRE PROVOQUÉE PAR LES HELMINTHES

## INTRODUCTION

L'éosinophilie qui accompagne les helminthiases a été observée depuis longtemps. Elle se manifeste par une augmentation du nombre des éosinophiles sanguins (éosinophilie générale) et par l'apparition, au niveau du tissu parasité, d'un nombre anormal de cellules éosinophiles (éosinophilie locale).

Récemment, Lavier [34, 35] puis Dequirot [21] ont pu élucider l'évolution de l'éosinophilie sanguine et préciser l'influence qu'exercent de nombreux facteurs sur ce phénomène. Mais le problème de l'éosinophilie tissulaire provoquée par les helminthes est loin d'être résolu. Bien qu'on soit parvenu à reproduire expérimentalement cette éosinophilie locale, on discute encore non seulement sur les rapports qui la lient à l'éosinophilie sanguine, mais sur le mécanisme même de son établissement : accumulation locale de cellules éosinophiles venant du sang et de la moelle osseuse ou formation sur place des granulations éosinophiles imprégnant certains éléments cellulaires autochtones.

Il est maintenant certain que l'organisme réagit contre la présence de ces parasites en produisant, entre autres, des anticorps qui neutralisent les substances que sécrétent

ces parasites pendant toute leur évolution. Il paraît alors plausible d'admettre qu'il peut exister un certain rapport entre ce phénomène de neutralisation qui se produit au fur et à mesure de la sécrétion des substances antigéniques par les vers et la présence des éosinophiles dans la région où s'est fixé le parasite.

N'a-t-on pas déjà signalé, en effet, l'éosinophilie qui accompagne toute production d'anticorps et surtout l'éosinophilie tissulaire intense qui s'observe lors de manifestations anaphylactiques locales et qui se produit même lorsque la substance antigénique déclenchant ces manifestations se trouve dénuée de toute propriété chimiotactique vis-à-vis des éosinophiles ?

Nous avons voulu rechercher d'abord si, dans les extraits vermineux, il existe vraiment des substances douées de propriétés chimiotactiques vis-à-vis des éosinophiles et, dans ce cas, essayer de les isoler, puis nous rendre compte jusqu'à quel point la présence des cellules éosinophiles, dans les tissus parasités par les helminthes ou leurs larves, ne relève pas tout simplement d'une manifestation anaphylactique locale.

Nous rapportons ici les résultats de nos premières recherches.

# PREMIÈRE PARTIE

## HISTORIQUE

## CHAPITRE PREMIER

### L'éosinophilie générale dans les helminthiases

Peu après la pénétration d'helminthes dans l'organisme, on assiste à une augmentation du nombre des éosinophiles dans le sang, nombre qui peut parfois atteindre des valeurs égales ou supérieures à 80 p. 100 du nombre total des leucocytes. Mais, dans certains cas, il peut arriver que chez des individus porteurs soit d'helminthes adultes, soit de larves de ces mêmes parasites, le nombre de ces éléments éosinophiles soit identique ou même inférieur au chiffre normal, ce qui explique alors le septicisme de certains auteurs sur l'existence de l'éosinophilie parasitaire.

Lavier [34, 35], puis Dequirot [21] ont pu cependant mettre en évidence que l'éosinophilie parasitaire sanguine n'est pas un phénomène capricieux, mais « un phénomène général soumis à des facteurs précis et complexes ».

Grâce à l'analyse de nombreux travaux, ces auteurs ont pu prouver combien le facteur chronologique influe sur le taux des éosinophiles sanguins. Quelques jours après l'infestation vermineuse, le taux des éosinophiles s'élève, atteint

un maximum, en général assez rapidement puis il redescend presque aussi vite qu'il est monté; ensuite, la chute est moins brutale et le taux des éosinophiles se stabilise à la longue à un pourcentage voisin du taux normal. Suivant l'espèce parasitaire en cause, les caractéristiques de la courbe varient un peu, mais on retrouve toujours une courbe de même allure avec quatre périodes : une période de latence, une période d'augment, une période de décrément, une période de stabilisation (*).

Si, lors de la période de stabilisation, le sujet subit une réinfestation par un helminthe de même espèce, le taux de l'éosinophilie subit une nouvelle poussée, mais cette fois le maximum atteint est moins élevé. Après une troisième réinfestation, sa chute est encore plus accusée; il y a accoutumance à l'action éosinophilogène. Pour Lavier [34, 35], c'est un facteur antigénique spécial qui serait responsable de cette action éosinophilogène, et son effet serait progressivement freiné par une « action antagoniste » d'origine immunologique.

Nombreux sont les facteurs qui peuvent troubler l'allure classique de la courbe d'éosinophilie provoquée par les helminthes. On y trouve tous les agents qui influent en dehors de toute helminthiase sur le taux de l'éosinophilie. Ils interviennent dans le même sens en présence du parasite. Ce sont : le jeûne, les variations de température externe et interne, les bactéries pathogènes, leurs toxines, les fortes hémorragies, etc. (**).

Il faut aussi signaler l'influence de la thérapeutique anthelminthique sur le phénomène : au début du traite-

---

(*) Comme Dansker [18] a pu le montrer, il faut une masse parasitaire minimum pour déclencher l'éosinophilie; il existe un seuil. La réaction éosinophilique est fonction, jusqu'à une certaine valeur, de la densité parasitaire, mais ne dépasse pas un certain maximum.

(**) Ce sont précisément les facteurs que Selye [47] a groupés sous la dénomination commune de « stimuli d'alarme » et qui sont capables de déclencher la « réaction d'alarme ». Selye et ses collaborateurs ont pu suivre les modifications que subit la formule hémo-leucocytaire au cours du syndrome général d'adaptation.

ment, il y a une recrudescence de l'éosinophilie, puis elle décroît en taux, en général plus rapidement qu'au cours du processus naturel.

A l'état normal, la moelle osseuse, chez l'adulte, semble être l'unique source des éosinophiles. Ces éléments, quand ils sont déversés dans le torrent circulatoire, ont l'aspect d'éléments polynucléés mesurant de 12 à 15 $\mu$, le noyau est lobulé, presque toujours constitué par deux masses rondes ou ovalaires, de volume à peu près semblable, le plus souvent réunies par un mince filament. Parfois, le noyau est seulement étranglé en bissac, plus rarement formé de trois lobes (Jolly [30]). Le noyau est moins riche en chromatine que celui des polynucléaires neutrophiles. L'acidophilie du protoplasme est masquée entièrement par la présence des granulations. Sur le fond du cytoplasme, ces granulations sont très visibles, elles sont plus volumineuses et plus réfringentes que celles des autres leucocytes à noyau polymorphe. Elles ont une affinité particulière pour l'éosine, d'où le nom donné aux cellules qui les portent.

Si tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître à l'état normal l'origine médullaire des granulocytes éosinophiles, ils ne le sont plus quand il s'agit de préciser de quelles cellules originelles ces élément dérivent. Quoi qu'il en soit, on admet qu'ils proviennent successivement du myéloblaste, du promyélocyte éosinophile, déjà caractérisé par la présence simultanée de grosses granulations azurophiles et éosinophiles, du myélocyte éosinophile et du métamyélocyte éosinophile.

Classiquement, l'hyperéosinophilie correspond à une réponse médullaire consécutive à une excitation du pouvoir granulocytopoïétique : c'est ainsi que des « toxines vermineuses » provoqueraient une réviviscence éosinophile de la moelle. La moelle réagit aux substances toxiques d'origine parasitaire par « une surproduction de cellules éosinophiles dont un grand nombre passe dans le torrent circulatoire » (Weinberg et Seguin [49]).

# CHAPITRE II

## Eosinophilie tissulaire par les helminthes

A l'état normal, on retrouve dans certains tissus (poumon, intestin, peau...) quelques cellules éosinophiles isolées. La présence de ces éléments en nombre anormal dans les tissus constitue l'éosinophilie locale.

### I. — Eosinophilie tissulaire provoquée par le parasite

La présence dans les tissus d'helminthes, soit à l'état adulte, soit à l'état larvaire, détermine tout autour de la région en contact avec le parasite une accumulation de cellules riches en granulations éosinophiles.

C'est ainsi que la présence de douves dans les canaux biliaires provoque, à ce niveau, une éosinophilie locale intense qui a été bien étudiée par Sabrazès et Léger [45].

L'examen histologique de la muqueuse intestinale, à l'endroit même où est fixé, par exemple, un Tœnia adulte ou un Sclérostome, montre au point de fixation une infiltration considérable de cellules éosinophiles. Les éosinophiles sont disséminés dans le chorion et la sous-muqueuse du bouton de fixation, tandis qu'ils ne se disposent en amas qu'au voisinage du pédicule du bouton de fixation, point d'élection de cette éosinophilie parasitaire.

L'installation de larves d'helminthes dans les différents tissus provoque également l'éosinophilie locale tout autour

du parasite. Ainsi, on retrouvera contre la cuticule externe du kyste hydatique, une zone riche en éosinophiles; on en retrouvera encore dans le tissu musculaire qui entoure les larves de trichine et autour des larves d'Ascaris enkystées dans le tissu pulmonaire. Rizzo [44] a décrit aussi la présence d'éosinophiles dans le liquide céphalo-rachidien, provoquée par des cysticercoses cérébrales.

### II. — Eosinophilie tissulaire expérimentale par les substances parasitaires

De nombreux auteurs (Valillo [48], Panizza [42], Grosso [24], Weinberg et Seguin [49], Homma [28], Hirschfeld et Hittmair [27]) ont réussi à reproduire expérimentalement cette éosinophilie tissulaire avec des extraits ou sécrétions parasitaires; ils ont montré ainsi que ce phénomène était bien dû à des substances parasitaires et non à des produits de dégradation du tissu parasité; cette dernière hypothèse avait été émise pour expliquer l'éosinophilie tissulaire qui apparaît au cours de la trichinose.

Weinberg et Seguin ont pu étudier et suivre, chez des animaux, l'installation de cette éosinophilie locale. Ils ont choisi comme premier matériel d'étude, les paupières de Cheval dont l'œil avait été instillé de quelques gouttes du liquide péri-entérique d'*Ascaris megalocephala*. Ils ont réséqué les paupières un quart d'heure, une demi-heure, une heure et jusqu'à quatre-vingt-seize heures après l'instillation, pour suivre toutes les phases de l'éosinophilie locale. Ils purent alors constater que, dans le premier quart d'heure qui suit l'instillation, il n'existe aucune infiltration diapédétique dans le tissu conjonctif de la muqueuse palpébrale; les leucocytes granuleux (polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles) sont entassés dans les capillaires. Mais déjà, sur les pièces réséquées un peu plus tardivement, au bout d'une demi-heure par exemple, « on voit les éosinophiles traverser, par diapédèse, les parois vasculaires, s'insinuer entre les cellules qu'ils dissocient, et

sortir ainsi les premiers des vaisseaux, avant les autres variétés de leucocytes ». Sur les pièces récoltées plus tardivement encore (une heure à deux heures après l'instillation), les éosinophiles sont disséminés dans le tissu conjonctif et souvent serrés autour des vaisseaux auquels ils constituent « une gaine protectrice ». Le maximum de l'éosinophilie locale dans le tissu conjonctif est observé quelques heures après l'instillation, et on a pu se rendre compte que l'éosinophilie locale obtenue ainsi est beaucoup plus intense. « Plus il y aura d'éosinophiles dans le sang, plus l'éosinophilie locale sera intense dans le tissu conjonctif. » Weinberg et Seguin [49] ont constaté dans ces expériences, que le tissu conjonctif ne renferme pas d'acidophiles lorsque l'éosinophilie sanguine est nulle; mais on y remarque une infiltration diapédétique très intense d'autres variétés leucocytaires, surtout de polynucléaires neutrophiles.

Les résultats obtenus par les mêmes auteurs après injection de liquide hydatique ou d'extrait aqueux de Sclérostome filtrés sur Chamberland, dans le tissu conjonctif sous-cutané ou intermusculaire du Cobaye, sont tout à fait superposables aux précédents. Ils ont enfin complété leur étude sur l'éosinophilie locale qui s'établit chez des animaux « neufs », à la suite d'une injection de produits vermineux, par l'étude du même phénomène chez des animaux sensibilisés au préalable par des injections répétées de substances vermineuses.

Les éosinophiles ayant atteint le tissu conjonctif y restent très longtemps.

### III. — La cellule éosinophile des tissus

On a décrit des aspects très variables de cellules éosinophiles au cours des éosinophilies tissulaires. Si, pour certains (Weinberg et Seguin [49]), l'élément éosinophile tissulaire est identique à l'éosinophile sanguin, pour d'autres, et en particulier Sabrazès et Léger [45], on peut y

retrouver toutes les cellules éosinophiles tissulaires qui ont été décrites au cours des éosinophilies locales autres que celle provoquée par les parasites.

Ces cellules peuvent être polynucléées ou mononucléées (Derobert [22]) :

a) *Cellules éosinophiles polynucléées.* — Les unes ont l'aspect du polynucléaire éosinophile du sang, sans aucun caractère différentiel, tandis que les autres ont un noyau multilobé pycnotique, coloré très fortement, sans réseau chromatinien visible.

b) *Cellules éosinophiles mononucléées.* — Elles peuvent revêtir divers aspects :

1° Cellule du type myélocytaire à noyau unique, vésiculeux, arrondi, assez volumineux et très clair ;

2° Cellule du type lymphocytaire à noyau plus petit, prenant très fortement les colorants ;

3° Cellule du type plasmatique avec un noyau caractéristique qui présente la disposition des croûtelles de chromatine en damier;

4° Cellule du type macrophagique qui a l'aspect d'un élément endothélioïde ;

5° Cellule du type conjonctif, la cellule a une forme losangique ou en fuseau. Le noyau est clair, peu coloré, formant une masse ovoïde, allongé selon le plus grand axe de la cellule.

### IV. — Mécanisme de production de cette éosinophilie

Ici encore, les auteurs ne sont pas tous d'accord. Pour Valillo [48], Panizza [42], Weinberg et Seguin [49], Homma [28], Hirschfeld et Hittmair [27], l'abondance des éosinophiles en un point déterminé serait due à certaines substances parasitaires douées d'un chimiotactisme positif vis-à-vis des éléments éosinophiles. De l'étude de ces substances *éosinotactiques* d'orgine parasitaire, Weinberg et Seguin [49] concluent : « Les éosinophiles sont beaucoup

plus sensibles que les autres variétés de leucocytes à l'action attractive qu'exercent sur eux certaines substances toxiques, surtout celles d'origine parasitaire. Lorsque ces substances *éosinotactiques* sont résorbées dans les tissus malades ou infectés, elles y provoquent un appel plus ou moins considérable d'éosinophiles, et déterminent ainsi la formation d'une éosinophilie locale. L'intensité de cette éosinophilie locale ne dépend pas seulement du pouvoir éosinotactique différent, propre à chaque substance toxique ou parasitaire, mais encore, et surtout, de l'abondance des éosinophiles dans le sang de l'animal en expérience. Lorsque les éosinophiles font défaut ou sont très peu nombreux dans le sang, les substances *éosinotactiques* provoquent un afflux local considérable de polynucléaires neutrophiles. Ces substances agissent donc seulement de préférence, mais non exclusivement, sur l'éosinophilie ». Dans le cas d'animaux sensibilisés contre ces substances éosinotactiques, les propriétés chimiotactiques s'accroissent. Les éosinophiles deviennent beaucoup plus sensibles à l'action de la substance injectée; ils apparaissent avec une rapidité plus grande et en nombre beaucoup plus considérable. Si l'éosinophilie sanguine existe, le phénomène serait donc exclusivement une infiltration leucocytaire locale à prédominance éosinophilique.

D'autres auteurs pensent qu'il y aurait d'abord une irritation de la moelle osseuse par l'intermédiaire du sang dans lequel sont déversées les substances excitatrices (Audibert [2], Aschoff [3], Biggart [5]...), les éléments libérés par la moelle participeraient ensuite à l'infiltration locale.

La présence de cellules éosinophiles mononucléées est considérée par ces derniers auteurs comme une forme de dégénérescence des polynucléaires éosinophiles (*). Elle fait admettre, au contraire, à Sabrazès et Léger [45], qui étudièrent l'éosinophilie locale des canaux biliaires dans la

(*) Pour ces auteurs, les formes épithéloïdes et les « lymphocytes éosinophiles » (Derobert [22]) seraient dus à la phagocytose des granulations par les macrophages.

distomatose hépatique, l'hypothèse de la formation des éosinophiles à partir des cellules conjonctives.

Le mécanisme de l'éosinophilie locale provoquée par les helminthes n'est peut-être pas aussi simple que l'avaient cru Weinberg et Seguin [49]. On sait aujourd'hui combien complexe est le phénomène très général de l'éosinophilie tissulaire. En effet, on peut la provoquer par des moyens expérimentaux très différents : excitation nerveuse mécanique ou par un courant faradique atteignant le système sympathique, injections de certains produits bactériens, de substances neutres (huiles, protéines), inhalations de substances irritantes et même d'oxygène sous pression (hyperoxhémie). Enfin, Ishihara [29] a pu mettre en évidence le rôle que jouent le nerf vague et la partie inférieure de la moelle cervicale dans le mécanisme de production de l'éosinophilie locale, car la section de ce nerf ou de la moelle, à la hauteur de la sixième vertèbre cervicale, inhibe complètement le phénomène.

# DEUXIÈME PARTIE

## RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

## CHAPITRE PREMIER

### Recherches sur les substances « éosinotactiques »

Des différents travaux effectués au sujet de l'étude de l'éosinophilie tissulaire provoquée par les helminthes, il se dégage un fait certain : une partie au moins des éosinophiles que l'on retrouve dans les tissus vient du sang.

Quelles sont les substances parasitaires responsables de cet appel leucocytaire et plus particulièrement de l'appel éosinophilique ? Pour Weinberg et Seguin [49], cette action chimiotactique toute spéciale serait provoquée par les toxines parasitaires. Ils l'obtiennent entre autres avec le liquide péri-entérique de l'*Ascaris megalocephala* qui, selon certains auteurs, est justement très riche en « toxine ascaridienne ». Nous avons cherché à savoir si la substance toxique pour le Cobaye, isolée de l'*Ascaris megalocephala* par Machebœuf et Mandoul [36], peut être rendue responsable de ce tactisme spécifique.

Delaunay, Lehoult, Vendrely et Sarciron [19], d'autre part, étudiant les mécanismes de défense de l'organisme au niveau d'un foyer d'infection aiguë, d'un foyer staphylococcique par exemple, ont réussi à isoler des corps microbiens

des fractions protéiques et nucléoprotéiques, et surtout des polyholosides doués d'un tactisme très élevé vis-à-vis des polynucléaires. Ce sont surtout les polyholosides spécifiques qui sont responsables de l'appel leucocytaire qui se produit quand ces bactéries pyogènes réussissent à s'introduire dans l'organisme. Au contraire, on a pu extraire des bactéries non pyogènes (Salmonella, Pasteurella, etc.) un complexe toxique de nature glucido - lipido - polypeptidique, qui n'exerce aucune action nocive sur les leucocytes, mais apporte une entrave puissante à la diapédèse (Boivin et Delaunay [8]) (*).

Il nous a dès lors paru intéressant d'expérimenter avec différents complexes chimiques que nous avons isolés de deux helminthes :

— un Nématode *Ascaris suum* (Gœzl, 1782) ;

— un Cestode *Moniezia expansa* (Rudolphi, 1810).

## I. — Animaux utilisés pour nos expériences

C'est au Cobaye que nous nous sommes adressé comme animal d'expérience. Quelques-uns ont été utilisés sans traitement préalable (Cobayes « neufs »). D'autres ont été sensibilisés par trois ou quatre injections sous-cutanées d'extrait aqueux d'*Ascaris suum,* pratiquées à trois ou quatre jours d'intervalle. Nous n'avons commencé nos expériences avec ces animaux que quinze jours après la dernière injection sensibilisante.

Nous avons surtout utilisé, en vue de la recherche des substances *éosinotactiques* dans les extraits parasitaires, des Cobayes sensibilisés, car ainsi que l'ont signalé Weinberg et Seguin [49], les réactions éosinophiliques locales sont, dans ce cas, beaucoup plus intenses et beaucoup plus rapides.

---

(*) Delaunay et ses collaborateurs [7] ont pu montrer que les produits de désagrégation des polynucléaires et des cellules qu'on trouve dans le foyer inflammatoire possèdent eux aussi un certain pouvoir attractif pour les leucocytes.

## II. — Substances parasitaires isolées et étudiées

### A. — *Ascaris suum* (*)

Les parasites étaient récoltés aux abattoirs et, aussitôt après lavages, placés à l'armoire frigorifique. Ils étaient, suivant les besoins, broyés finement ou desséchés sous vide après congélation.

a) *Liquide péri-entérique.* — Le liquide est prélevé aseptiquement, à la seringue, au niveau de la cavité cœlomique de vers fraîchement recueillis.

b) *Extrait aqueux total.* — Au broyat d'Ascaris, on ajoute un volume d'eau distillée égal à deux fois celui du broyat. Le tout est agité dans un appareil à secousse pendant deux ou trois heures. Par centrifugation, on se débarrasse des débris cellulaires. La solution surnageante, qui contient tous les principes hydrosolubles, est conservée à une température de 4°.

c) *Extrait total par liquide physiologique.* — Les principes qu'extraient l'eau distillée et le liquide physiologique ne sont pas les mêmes. Aussi, avons-nous préparé un extrait en remplaçant tout simplement l'eau distillée par le liquide physiologique (solution de ClNa à 9 p. 1.000).

d) *« Substance toxique » de Machebœuf et Mandoul (extrait aqueux déprotéiné).* — On ajoute à une certaine quantité de vers hachés un poids égal d'une solution à 8 p. 100 d'acide trichloroacétique. Par centrifugation, on élimine les débris cellulaires. Pour se débarrasser de l'acide trichloroacétique, le liquide est placé dans un sac de collodion muni d'un dispositif permettant de maintenir le contenu du sac sous une pression réglable, afin d'empêcher

(*) Nous avons porté notre choix sur l'*Ascaris suum*, parasite de l'intestin du Porc, car nous avions l'assurance de pouvoir nous en procurer en quantité suffisante. Nous tenons à remercier M. Berlureau, Vétérinaire en Chef de la Ville de Bordeaux et Directeur des Abattoirs Municipaux, qui nous a si aimablement facilité la tâche et permis de recueillir tous les vers parasites que nous avons utilisés.

la dilution par osmose. La dialyse est effectuée, pendant quarante-huit heures, vis-à-vis d'eau courante; elle est ensuite poursuivie, pendant vingt-quatre heures, vis-à-vis d'une solution à 9 p. 1.000 de chlorure de sodium.

Le liquide ainsi obtenu est fortement opalescent, il est toxique pour le Cobaye car, injecté par voie endoveineuse, à la dose d'environ 2 $cm^3$, à un animal de 600 g., il provoque un choc mortel en cinq minutes (Machebœuf et Mandoul [36]).

e) « *Substance toxique* » *de Machebœuf et Mandoul, débarrassée des glucides.* — Machebœuf et Mandoul [37] avaient remarqué que l'opalescence du liquide précédent était due à des substances glucidiques. Ils les éliminèrent, ce qui leur permit d'obtenir un liquide limpide encore nocif pour le Cobaye, mais dont la toxicité était un peu inférieure.

Un certain volume de la « substance toxique » opalescente est additionné de 1,2 volume d'alcool à 95°. Les substances colloïdales sont ainsi précipitées, on s'en débarrasse par centrifugation. Le liquide limpide qui surnage est dialysé sous pression pour chasser l'alcool. On isotonise le liquide final par addition de chlorure de sodium.

f) *Complexe glucido-lipido-polypeptidique.* — Le mélange broyat d'Ascaris et acide trichloroacétique à 8 p. 100, après agitation mécanique pendant trois heures, est centrifugé. Le liquide surnageant est additionné de 1,2 volume d'alcool à 95°. Le précipité est redissout dans un égal volume d'eau distillée. On précipite à nouveau ce complexe par addition d'alcool. Pour le purifier, on recommence l'opération trois ou quatre fois. On recueille ensuite, par centrifugation, le précipité dont la dessiccation est obtenue sous vide, en présence d'anhydride phosphorique.

C'est une solution de cette substance cristallisée qui est utilisée.

g) *Complexe polyholosido-polypeptidique.* — Les vers,

conservés à l'armoire frigorifique à — 20°, sont desséchés sous vide en présence d'anhydre phosphorique. Ils sont ensuite finement pulvérisés. La poudre est tamisée puis délipidée, pendant quarante-huit heures, avec le mélange de Bloor (alcool absolu : 1 volume; éther absolu : 3 volumes). Cette opération est répétée plusieurs fois. On épuise la poudre délipidée par une solution à 4 p. 100 d'acide trichloroacétique, ce qui permet de précipiter les grosses molécules de protéines. La solution obtenue par centrifugation et qui renferme les substances hydrosolubles non précipitables par l'acide trichloroacétique est additionnée d'alcool à 95°. Le précipté recueilli est redissout dans l'eau physiologique; on le reprécipite par addition d'alcool et on recommence ainsi trois fois l'opération. On se débarrasse de certaines impuretés en traitant la solution finale par un égal volume d'un mélange à 10 p. 100 d'acide phosphotungstique et à 3 p. 100 d'acide sulfurique. Par centrifugation, on élimine toutes les impuretés qui ont été précipitées. De la solution surnageante, on enlève le complexe polyholosido-polypeptidique par addition de 1,2 volume d'alcool à 95°. On le purifie par dissolutions et précipitations successives. Enfin, le précipité est desséché sous vide en présence d'anhydride phosphorique.

La solution aqueuse de ce complexe donne une réaction de Biuret très faiblement positive.

### B. — *Moniezia expansa*

Nous avons choisi comme deuxième helminthe le *Moniezia expansa*, que l'on peut se procurer facilement aux abattoirs et qui parasite le tube digestif du Mouton.

a) *Extrait aqueux total.* — Préparé comme celui de l'*Ascaris suum*.

b) *Complexe glucido-lipido-polypeptidique.* — Obtenu suivant la technique que nous avons indiquée pour la préparation du complexe glucido-lipido-polypeptidique d'Ascaris.

Ce sont des solutions aqueuses de ce complexe que nous avons utilisées.

### III. — Technique expérimentale et histologique

Pour l'étude du pouvoir *éosinotactique* des substances parasitaires, nos recherches ont porté sur de nombreuses coupes de peau de différents Cobayes, dont le derme avait été injecté de substances parasitaires isolées, soit de l'*Ascaris suum*, soit du *Moniezia expansa*. Nous avons utilisé, d'une part, des Cobayes « neufs » et, d'autre part, des Cobayes sensibilisés par des injections sous-cutanées répétées d'extrait aqueux d'Ascaris.

La région dorsale (*) des animaux est débarrassée le plus complètement possible des poils à l'aide de très petits ciseaux. Afin d'éviter toute irritation, l'usage du rasoir est rejeté. Pour des raisons analogues, on n'emploi ni pâtes ni liquides épilatoires.

On procède à des injections intradermiques de 0,1 cm³ des différentes solutions précitées. Un même animal reçoit parfois, en plusieurs points, huit injections intradermiques de produits parasitaires différents (**).

Les pièces sont prélevées par biopsie, soit une heure et demie, soit cinq heures après les injections. Elles sont fixées, pendant sept heures, au mélange de Helly et incluses dans la paraffine (***). Les coupes sont effectuées en partant du

---

(*) Nous avons choisi la région dorsale pour faire les injections intradermiques, car c'est la région de l'épiderme la moins riche en « facteurs diffusants », ce qui nous permet alors d'avoir des réactions assez localisées. (Delaunay, Fasquelle et Delaunay [20].)

(**) Quel que soit l'ordre dans lequel on pratique les injections intradermiques, les résultats obtenus sont identiques.

(***) Mélange de Helly ou (Zenker-formol) :

| | |
|---|---|
| Bichlorure de mercure | 5 g. |
| Bichromate de potassium | 2 g. |
| Sulfate de sodium | 1 g. |
| Eau distillée | 100 cm³ |
| Formol | 10 g. |

Le formol doit être parfaitement neutre [32].

foyer central de la réaction; elles ont été colorées à l'hématéine-éosine.

### IV. — Etude histologique des dermo-réactions

#### A. — *Animaux « neufs »*

L'injection des différentes substances parasitaires en solution physiologique a provoqué localement une légère dissociation des faisceaux dermiques qu'envahissent des cellules. Il s'agit surtout de polynucléaires neutrophiles, d'éléments mononucléés (macrophages, lymphocytes) et de rares éosinophiles (*). Cette infiltration atteint parfois la couche musculaire de la peau et l'hypoderme situé en dessous. La congestion des vaisseaux est intense, ils apparaissent dilatés, gorgés d'hématies et de polynucléaires. Les phénomènes de réaction de la substance collagène sont à peine ébauchés.

Ces réactions, et en particulier l'afflux local de cellules sont d'autant plus accusées que la solution injectée est plus riche en substances parasitaires solubles (**). Avec une dilution au millième de l'extrait aqueux d'Ascaris, on obtient une réaction négative tout à fait comparable à celle provoquée par l'injection du liquide physiologique dans le derme.

Avec le liquide péri-entérique d'Ascaris, l'extrait total aqueux, l'extrait total salin, la « substance toxique » de Machebœuf et Mandoul, l'intensité du phénomène est sensiblement la même.

La « substance toxique » de Machebœuf et Mandoul, privée de glucides, ne provoque qu'un appel discret. Il en est de même du complexe polyholosido-polypeptidique.

Au contraire, les complexes « glucido-lipido-polypepti-

---

(*) Les animaux présentaient un taux normal d'éosinophiles.

(**) L'action chimiotactique notable de ces substances n'est cependant pas aussi intense que celle des polyholosides spécifiques que Delaunay et ses collaborateurs [8] ont pu isoler des bactéries pyogènes.

diques » des helminthes en cause, non seulement n'inhibent pas l'accumulation leucocytaire, phénomène mis en évidence par Delaunay et ses collaborateurs [8] pour les complexes glucido-lipido-polypetidiques des bactéries non pyogènes (Salmonella, Pasteurella, etc.), mais déclenchent un appel de polynucléaires. Leur pouvoir chimiotactique est cependant nettement inférieur à celui des extraits totaux riches en substances protéiniques.

B. — *Animaux sensibilisés*

Les réactions dermiques obtenues avec ces animaux sont encore plus accusées. Il faut noter surtout :

1° Un œdème plus ou moins intense se traduisant par un épaississement parfois très important du derme;

2° Une réaction conjonctive notable avec dissociation des fibres collagènes qui sont gonflées, granuleuses, un peu floues. Parfois l'affinité tinctoriale de ces fibres est modifiée, et on peut déceler, en certains endroits, de la « dégénérescence fibrinoïde » (*);

3° Une réaction éosinophilique se traduisant par un pourcentage plus ou moins élevé de cellules acidophiles (polynucléées et mononucléées) au niveau de l'infiltrat cellulaire. Au cours des réactions fortes, l'infiltrat est presque exclusivement constitué par des cellules éosinophiles.

a) *Modifications histologiques provoquées par les substances parasitaires de l' « Ascaris suum ».* — L'œdème est peu accusé au niveau des dermo-réactions provoquées par la « substance toxique » de Machebœuf et Mandoul privée de glucides, et par le complexe polyholosido-polypeptidique.

La réaction conjonctive est surtout intense avec les extraits totaux aqueux et salins, c'est-à-dire ceux qui renferment les substances protéiniques solubles. Elle se manifeste par une importante atteinte du collagène allant jusqu'à la

(*) Voir Betz [4].

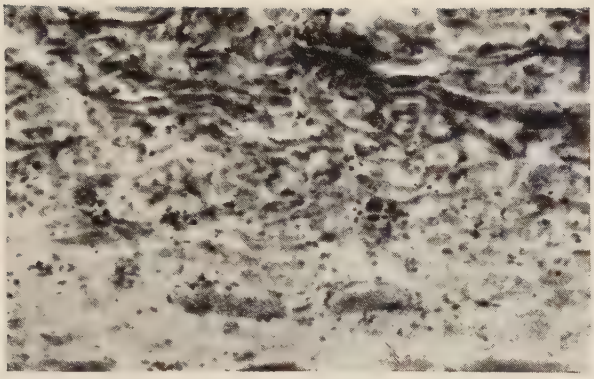

FIG. 1.

Derme de Cobaye témoin (injection intradermique de liquide physiologique). Légère infiltration de polynucléaires. Capillaires dilatés.

Gross. = 140 ×

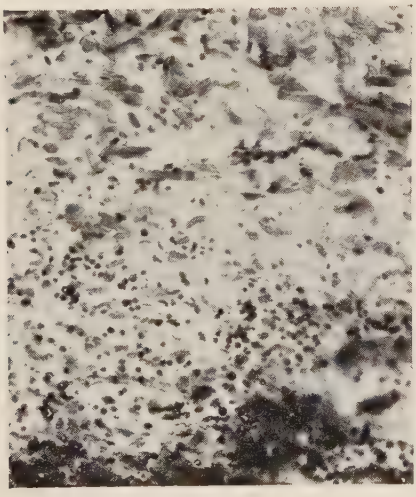

FIG. 2.

Derme d'un Cobaye sensibilisé à l'extrait ascaridien total; injection intradermique de complexe glucido-lipido-polypeptidique d'Ascaris. Infiltrat cellulaire (éosinophiles).

Gross. = 140 ×

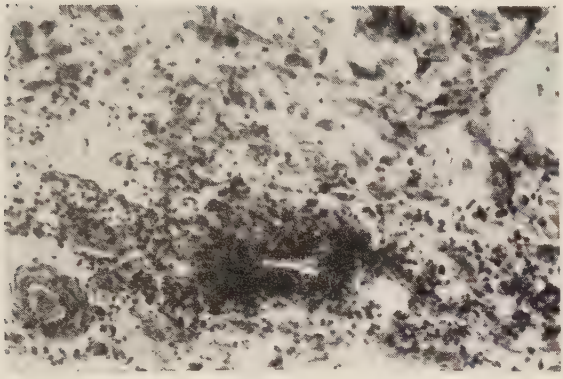

Fig. 3.

Derme d'un Cobaye sensibilisé à l'extrait ascaridien total; injection intradermique d'extrait total aqueux d'Ascaris. Infiltrat cellulaire très abondant.

Gross. — 140 ×

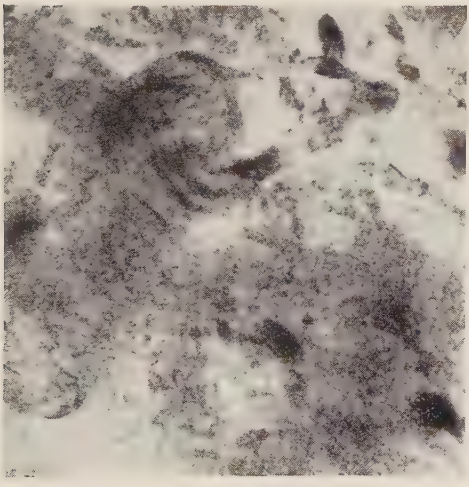

Fig. 4.

Même Cobaye. Plage révélant la « dégénérescence fibrinoïde » du tissu conjonctif, provoquée par la richesse en protéines de l'extrait total aqueux d'Ascaris.

Gross. = 800 ×

« dégénérescence fibrinoïde » que l'on note de place en place.

C'est encore le liquide péri-entérique, les extraits totaux, la « substance toxique » de Machebœuf et Mandoul, le complexe glucido-lipido-polypeptidique qui provoquent les infiltrats locaux cellulaires les plus notables, mais il semble que ce soient ceux obtenus avec le complexe glucido-lipido-polypeptidique qui possèdent le pourcentage d'éléments éosinophiles le plus élevé.

Tous les infiltrats sont constitués par des éosinophiles appartenant aussi bien aux éléments polynucléés qu'aux éléments mononucléés. La plupart des éléments mononucléés ont un noyau qui présente toutes les caractéristiques de celui des histiocytes. On ne trouve jamais, contrairement à Weinberg et Seguin [49], exclusivement des « éosinophiles ayant tous les caractères morphologiques des éosinophiles du sang ».

b) *Modifications histologiques provoquées par les substances parasitaires de « Moniezia expansa ».* — Les réactions sont alors beaucoup moins intenses et nullement comparables à celles obtenues précédemment avec les substances mêmes qui ont servi à sensibiliser l'animal.

Ce sont encore les réactions déclenchées par les extraits totaux, c'est-à-dire protéidiques, qui sont relativement les plus intenses.

## V. — Conclusions

Cette différence d'action très nette obtenue avec les complexes chimiques de l'Ascaris d'une part, ceux du *Moniezia* d'autre part, chez des animaux sensibilisés vis-à-vis de l'Ascaris, montre bien qu'en plus de l'action chimiotactique propre à ces extraits, interviennent d'autres mécanismes dans l'établissement de cette éosinophilie tissulaire. S'il en était autrement, il devrait exister un certain parallélisme entre la valeur chimiotactique des différentes fractions chimiques isolées et l'intensité de la réaction éosinophilique locale, fait que ne vérifie pas l'expérience.

# CHAPITRE II

## Eosinophilie tissulaire et anaphylaxie locale

L'étude histologique des dermo-réactions provoquées avec différentes fractions chimiques de l'*Ascaris suum* chez les animaux sensibilisés vis-à-vis de ce parasite, montre des modifications histologiques tout à fait comparables à celles qu'on retrouve lors de l'étude anatomo-pathologique d'une réaction d'anaphylaxie locale. A première vue, cela ne peut surprendre puisqu'au cours de la sensibilisation des animaux par des injections préparantes, il y a production d'anticorps spécifiques, comme d'ailleurs chez les individus parasités par les helminthes (*).

### Etude histologique de l'anaphylaxie locale

L'étude histologique du phénomène d'Arthus a été faite pour la première fois par Arthus et Breton [1], puis reprise par de nombreux auteurs (Schlecht et Schwenker [46], Gerlach [23], Opie [41], Klinge [31], Laporte [33]). Ces auteurs ont remarqué que l'injection sous la peau d'animaux d'une faible quantité de substances protéidiques (blanc d'œuf, sérum de Cheval, protéides extraites du bacille de Koch), vis-à-vis desquelles l'animal a été sensi-

(*) Il n'est pas rare de constater, au cours des helminthiases intestinales ou tissulaires, des manifestations anaphylactiques variées : œdème, accident nerveux, urticaire, choc anaphylactique, etc. [39].

bilisé préalablement, produit une réaction locale qui se traduit par des modifications histologiques intéressant surtout les tissus conjonctivo-vasculaires. Les auteurs montrèrent qu'au niveau du foyer sous-cutané apparaît, après une heure déjà, un œdème. Au centre du foyer, l'œdème comprime les artérioles et les capillaires, au point d'effacer presque complètement leur lumière, avec début de nécrose des parois. Les vaisseaux qui se trouvent à la périphérie sont, au contraire, fortement dilatés et remplis de leucocytes. Les endothélia des vaisseaux sont tuméfiés et ceux-ci sont entourés de manchons inflammatoires riches en éosinophiles. Les mailles du tissu conjonctif sont distendues : on y rencontre des amas de fibrine, des infiltrats inflammatoires constitués de polynucléaires, de macrophages, de lymphocytes, de plasmocytes et, surtout, de cellules éosinophiles. Les fibres collagènes sont gonflées, homogénéisées et parfois un peu floues; leurs affinités tinctoriales se modifient pour se rapprocher de celles de la fibrine. C'est ce qui fit donner à cette altération le nom de « dégénérescence fibrinoïde ».

Tous les caractères histopathologiques de la réaction allergique (*) s'établissent avec une rapidité et une intensité que « ne justifient pas les propriétés pharmacodynamiques de l'antigène en cause » (Betz [4]).

Les réactions cutanées anaphylactiques obtenues chez les animaux très peu sensibles se caractérisent par des phénomènes inflammatoires moins intenses. L'infiltrat cellulaire diffus apparaît très modéré. Les réactions faibles sont rencontrées sur des animaux peu sensibles ou sensibilisés depuis peu de temps.

---

(*) La tendance actuelle est de réunir sous le même vocable « allergie » toutes les manifestations qui résultent d'une sensibilisation spécifique et qui avaient été jugées suffisamment différentes les unes des autres pour motiver l'emploi de dénominations distinctes lors de leur description originelle.

### Mécanisme de production de l'anaphylaxie locale

Les manifestations tissulaires ne peuvent se produire que par un apport brusque et local de la substance antigénique vis-à-vis de laquelle l'organisme est sensibilisé. Autrement dit, elles résultent du choc qui se produit localement entre l'antigène et les anticorps spécifiques. L'anaphylaxie présente d'ailleurs à peu près le même degré de spécificité que les autres réactions sérologiques (agglutination, fixation du complément, précipitation). Elle peut se produire en dehors de tout apport d'anticorps par voie sanguine. On est arrivé à provoquer l'anaphylaxie locale sur l'oreille isolée d'un Lapin sensibilisé. Le courant circulatoire est suspendu et remplacé par du liquide physiologique. Le moindre apport de l'antigène correspondant au niveau de l'oreille provoque une réaction allergique qui résulte, par conséquent, de l'union de l'antigène et des anticorps fixés sur les cellules.

Les anticorps circulants, s'ils ne sont pas nécessaires, jouent cependant un certain rôle dans les manifestations anaphylactiques locales. Cannon et Marshall [15] ont en effet montré le parallélisme qui existe entre l'intensité du phénomène d'Arthus et le taux des anticorps sanguins. Quoi qu'il en soit, on admet maintenant que les manifestations anaphylactiques sont engendrées par la réaction antigène-anticorps et paraissent liées à la présence de l'alexine (Bordet [9]).

Les complexes antigène-anticorps chargés d'alexine, « complexes opsonisés », irriteraient les cellules de l'endothélium vasculaire qui libéreraient alors de l'histamine ou une substance analogue, laquelle serait directement responsable des accidents observés. Des expériences récentes de Nolf et Adant [*in* 40] confirment le rôle de l'irritation de l'endothélium vasculaire dans la genèse des accidents anaphylactiques. Ceux-ci s'observent en effet *in vitro* lorsqu'on perfuse, au moyen de liquide renfermant des globules

rouges étrangers, un organe isolé de Cobaye sensibilisé vis-à-vis de ces globules : l'antigène, dans ce cas, étant particulaire et non soluble, donc incapable de se diffuser, n'a de contact qu'avec l'endothélium vasculaire.

Pour Danielopolu [16], qui n'admet pas la théorie histaminique de l'anaphylaxie, l'anticorps se trouve, dans la cellule, en étroit rapport avec la choline. Lors de la réintroduction de l'antigène, prend naissance le complexe antigène-anticorps-alexine, et la choline est libérée sous forme d'acétylcholine active qui provoque la réaction anaphylactique.

Sur l'origine et le rôle des infiltrats périvasculaires, les expériences de Gerlach [23] ont fourni de précieux renseignements. En provoquant le phénomène d'Arthus chez des animaux dont les polynucléaires avaient été préalablement détruits par le benzol, cet auteur a vu la réaction suivre son cours normal. Les polynucléaires ne jouent donc qu'un rôle secondaire et n'influent nullement sur les autres manifestations histophysiologiques. Les expériences réalisées sur les oreilles de Lapin isolées [4] confirment ce point de vue. En effet, dans ce cas, on retrouve toujours les manchons périvasculaires de macrophages, mais sans polynucléaires, puisque la circulation sanguine est remplacée au niveau de l'oreille en expérience par du liquide physiologique. Ceci montre d'une façon très nette qu'une partie au moins des macrophages se forme localement à partir des tissus, et que tous ces éléments ne sont pas amenés par la voie sanguine.

### Interprétation

Beaucoup des modifications histopathologiques provoquées expérimentalement par les extraits parasitaires s'identifient à celles qui caractérisent l'image histopathologique de l'anaphylaxie locale : œdème, dégénérescence fibrinoïde, infiltration cellulaire constituée à la fois d'éléments venant du sang et d'éléments provenant probable-

ment du tissu conjonctif avec réaction éosinophilique. Ce phénomène s'observe chez les animaux sensibilisés vis-à-vis de ces mêmes substances parasitaires; en revanche, chez les animaux « neufs », les manifestations tissulaires se réduisent principalement à une infiltration cellulaire qui semble être surtout le reflet de l'image leucocytaire sanguine.

Lors des injections préparantes avec les extraits aqueux totaux, les animaux ont été sensibilisés vis-à-vis des différentes fractions protéidiques, lipidiques et glucidiques que renferme cet extrait.

Vient-on à leur réinjecter au niveau du derme, quelques jours après, l'extrait total lui-même ? Les réactions seront fortes, et c'est alors que l'on observera, en plus de l'infiltrat, une importante atteinte vasculo-conjonctive avec légères hémorragies et dégénérescence des fibres collagènes. Si la dermo-réaction est provoquée par le complexe glucido-lipido-polypetidique, la réaction allergique est tout autre, elle se différencie de la précédente surtout par l'absence de l'atteinte brutale et intense des fibres collagènes. L'infiltrat, bien que souvent moins abondant, est presque toujours plus riche en éléments éosinophiles.

Il semble que les modifications histopathologiques des dermo-réactions, tout en possédant des caractères communs, diffèrent cependant, suivant la nature de la substance antigénique qui les déclenche, par la prédominance de l'un de ces caractères. Les substances protéidiques, on le sait, provoquent des manifestations anaphylactiques rapides et violentes, se traduisant entre autres choses par des altérations importantes des fibres collagènes. Les substances glucido-lipido-polypetidiques, en réagissant avec leurs anticorps correspondants, portent leur action principale sur d'autres éléments, peut-être sur le cytoplasme de cellules (histiocytes, par exemple) qui subiraient alors des modifications amenant l'apparition des granulations éosinophiles (*).

(*) Cette hypothèse s'oppose à celle de Mas y Magro [38], pour qui la réaction granulocytique observée chez des animaux sensibilisés est éosi-

Les récentes recherches de Hawn et Janeway [26], sur les localisations variables des phénomènes allergiques suivant la nature chimique des antigènes, confirmeraient dans une certaine mesure cette hypothèse. Ces auteurs ont montré que les Lapins sensibilisés par des protéines sériques différentes, mais de même espèce animale, réagissaient différemment, tant au point de vue pathologique qu'immunologique. Le sérum de Bœuf total provoque de nombreuses lésions d'artérite segmentaire; l'albumine sérique de Bœuf détermine des lésions identiques, mais moins nombreuses et moins intenses; enfin, la globuline sérique de Bœuf provoque surtout de la glomérulo-néphrite, dans une moindre mesure des lésions cardiaques, tandis que les lésions artérielles sont rares.

## Conclusion

Certains des éosinophiles qui constituent la réaction éosinophilique tissulaire par les helminthes semblent résulter d'une manifestation anaphylactique provoquée en particulier par les complexes glucido-lipido-polypeptidiques.

---

nophile avec des protéides, et exclusivement neutrophile avec des substances non protéidiques; elle se rapproche, au contraire, de la conception selon laquelle la granulation éosinophile résulterait de l'action d'un complexe lipido-protéidique (Derobert [22]).

# CHAPITRE III

## Eosinophilie tissulaire et antihistaminique de synthèse

Comme nous l'avons vu au chapitre précédent, les auteurs sont à peu près unanimes à considérer les anticorps comme agents de la sensibilité anaphylactique; l'accord n'est pas encore fait, au contraire, sur la question de savoir par quel mécanisme la réaction antigène-anticorps engendre la réaction anaphylactique. Peut-être résulte-t-elle de l'adsorption massive des complexes antigène-anticorps sur les cellules de l'endothélium vasculaire; celles-ci, sous l'influence de cette excitation, libéreraient de l'histamine ou une substance analogue [10]. Quoi qu'il en soit, les antihistaminiques, et en particulier les antihistaminiques de synthèse, protègent l'organisme contre la plupart des manifestations anaphylactiques.

C'est en 1937 que Bovet et Staub indiquaient que le thymoxyéthyldiéthylamine (329 F.) est capable de protéger le Cobaye contre deux ou trois doses mortelles d'histamine. Depuis, la pharmacodynamie et la thérapeutique se sont enrichies de substances bien plus actives.

Nous avons eu l'occasion d'utiliser un dérivé de la thiodiphénylamine, le 3277 R. P. de Halpern [25], qui possède un pouvoir antihistaminique beaucoup plus élevé puisqu'il protège le Cobaye contre 1.500 à 1.600 doses mortelles d'histamine.

Cette substance n'a pas seulement une action antitoxique vis-à-vis de l'histamine, mais est douée, comme HALPERN [25] l'a mis en évidence, d'un fort pouvoir anti-anaphylactique. En effet, à la dose de 1 mg./kg., elle protège le Cobaye sensibilisé contre une injection déchaînante de sérum de Mouton qui est toujours mortelle pour l'animal. L'activité de ce corps se manifeste avec la même intensité dans les essais d'anaphylaxie *in vitro* suivant l'expérience de SCHULTZE-DALE. « Il suffit d'ajouter le 3277 R. P. à la concentration de $10^{-7}$ au sérum de RINGER dans lequel est maintenu en survie un fragment d'intestin isolé de Cobaye préalablement sensibilisé au sérum de Mouton ou d'ovalbumine, pour rendre l'organe insensible à l'action de l'antigène. De même, l'injection hypodermique préalable au Cobaye sensibilisé, une demi-heure avant le prélèvement, de 0,5 mg./kg. de dérivé de la thiodiphénylamine, annule la sensibilité spécifique de l'organe. » (HALPERN [25].)

Différents auteurs (PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, MAURIC et HALPERN [43], BIRKHAUSER [6]) ont signalé qu'à une certaine dose, les antihistaminiques de synthèse sont capables de supprimer, au moins pendant un certain temps, les manifestations cutanées (intradermo-réaction, cuti-réaction) chez les individus sensibilisés.

Nous avons voulu savoir si un antihistaminique aussi puissant que le 3277 R. P. était capable de troubler le mécanisme de l'éosinophilie par les extraits parasitaires.

En effet, dans une de ses publications, HALPERN [25] signale que, « chez les Cobayes qui ont présenté un choc anaphylactique intense, non mortel, soit parce que la dose de l'antigène était sous-liminaire, soit parce que la dose de l'antihistaminique était insuffisante pour le protéger complètement, on observe, vingt-quatre heures après, une éosinophilie considérable au niveau des poumons. Tout autour des bronchioles, on trouve des amas d'éosinophiles qui envahissent l'épithélium cylindrique des bronches et font souvent irruption dans la lumière bronchiolaire, ils se retrouvent

même dans l'exsudat qui emplit celle-ci. Cette éosinophilie pulmonaire, péri et intrabronchique, souvent considérable, fait défaut ou n'apparaît que d'une façon très discrète chez les Cobayes où le choc anaphylactique a avorté à la suite d'une injection préalable d'une dose suffisante d'un antihistaminique ». Il est vrai que l'éosinophilie au niveau des bronchioles est un peu particulière, elle existe normalement chez presque tous les animaux et se trouve comparable en cela à l'éosinophilie de la muqueuse intestinale.

Son mécanisme de production semble alors être différent de celui d'une éosinophilie pathologique, comme celle déclenchée par les helminthes.

### Technique expérimentale

Des Cobayes sensibilisés vis-à-vis de l'extrait total d'Ascaris reçoivent, dans la région abdominale et par voie hypodermique, une très forte dose de 3277 R. P. (25 mg./kg.). Une heure après, on pratique, au niveau de la région dorsale, des injections intradermiques de substances parasitaires variées. Les pièces sont prélevées par biopsie, soit une heure et demie, soit cinq heures après les injections. Elles sont ensuite fixées, coupées et colorées.

### Etude histologique des dermo-réactions

L'injection du 3277 R. P. a une action certaine sur l'évolution du phénomène. L'œdème est inexistant, le tissu conjonctif n'est pas altéré, même quand les injections sont faites avec les extraits protéidiques (*).

D'une façon générale, et quelle que soit la substance injectée, il y a une diminution considérable, non seulement de l'importance de l'infiltrat, mais de la surface infiltrée. Avec les substances donnant une faible réaction cellulaire chez les animaux témoins (« substance toxique » de Mache-

(*) Les modifications minimes que l'on peut observer au niveau des fibres conjonctives sont sans doute dues au traumatisme provoqué lors de l'injection.

BŒUF et MANDOUL privée de glucides, complexe polyholosido-polypeptidique d'Ascaris), il n'y a plus de réactions notables.

Seuls les extraits totaux d'Ascaris ou les complexes glucido-lipido-polypeptidiques d'Ascaris donnent des réactions moyennement positives. Ce sont les infiltrats provoqués par ceux-ci qui sont en général les plus riches en éosinophiles.

*Remarque.* — L'examen microscopique des infiltrats cellulaires engendrés, aussi bien par l'extrait aqueux total que par le complexe glucido-lipido-polypeptidique d'Ascaris, chez des animaux protégés par le 3277 R. P., révèle la présence de nombreuses cellules, surtout mononucléées, dont le cytoplasme est parsemé de granulations qui n'ont cependant ni la taille, ni l'affinité tinctoriale des granulations éosinophiles.

### INTERPRÉTATION

De ces expériences, il ressort qu'en présence d'antihistaminique, le phénomène n'a pu se produire complètement et que seulement quelques-uns des mécanismes qui normalement se déclenchent au cours de l'éosinophilie tissulaire par les helminthes, se trouvent inhibés.

Ceci montre la complexité des mécanismes de production de l'éosinophilie au cours de l'anaphylaxie locale et de l'éosinophilie parasitaire en particulier : en effet, sous l'action de l'antihistaminique, il y a non seulement diminution du nombre des éosinophiles, mais encore apparition de cellules dont le cytoplasme est imprégné de granulations anormales, qui sont peut-être des granulations éosinophiles incomplètement formées.

Comme nous l'avons exposé plus haut, WEINBERG et SEGUIN [49] admettent que l'éosinophilie tissulaire provoquée par les helminthes est due tout simplement à l'action des substances *éosinotactiques* sécrétées par les parasites : « que, lors de l'immunisation de l'animal par une substance

*éosinotactique,* les propriétés chimiotactiques des éosinophiles s'accroissent » et que ceux-ci « deviennent beaucoup plus sensibles à l'action de la substance injectée, à l'appel de laquelle elles répondent avec une rapidité plus grande et en nombre plus considérable ».

A la suite de nos expériences, l'hypothèse de ces auteurs mérite d'être révisée.

## CONCLUSIONS

L'hypothèse selon laquelle l'éosinophilie locale, provoquée par la présence d'helminthes au niveau d'un tissu, résulte uniquement de l'action *éosinotactique* de certaines substances parasitaires sécrétées, ne semble pas être confirmée par tous les faits expérimentaux.

En réalité, on ne peut mettre en évidence aucun appel éosinophilique spécifique. Par ailleurs, il est possible d'isoler des helminthes différentes fractions chimiques douées de propriétés chimiotactiques vis-à-vis des leucocytes polynucléaires sanguins.

De toutes ces substances ce sont, au premier chef, celles de nature protéidique qui sont responsables de l'afflux leucocytaire dû surtout à un appel local de polynucléaires sanguins sans distinction d'espèces (polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles).

Au cours de l'éosinophilie tissulaire provoquée par les helminthes, une partie des cellules éosinophiles qu'on y trouve semble être formée sur place et résulter, comme toute manifestation anaphylactique, de l'union de l'antigène et des anticorps correspondants.

Il semble que les antigènes glucido-lipido-polypeptidiques soient particulièrement responsables de la formation *in situ* des granulations éosinophiles.

L'élaboration de ces granulations peut d'ailleurs être partiellement troublée par l'action d'un antihistaminique de synthèse.

## SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon à imprimer :
*Le Président*,
R. SIGALAS.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 22 Juillet 1948.
Le Recteur.
A. MARCHAUD.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Arthus (M.) et Breton (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1903, **55**, 1479.
2. Audibert (L.-J.). — Thèse Médecine, Montpellier, 1903.
3. Aschoff (L.). — *Ergebn. d. Inn. Medezin und Kinderheil.*, 1924, **26**, 2.
4. Betz (H.). — *Brux. Med.*, 1948, **9**, 487.
5. Biggart (J. H.). — *Path. and Bacter.*, 1932, **35**, 799.
6. Birkhäuser (H.). — *Schweiz. Z. Tuberk.*, 1944-1945, **1**, 230.
7. Boivin (A.), Delaunay (A.), Lasfargues (E.), Pagès (J.) et Vendrely (R.). — *Pres. Méd.*, 1946, **62**, 837.
8. Boivin (A.) et Delaunay (A.). — Phagocytose et infection, 1 vol., Hermann et C°, édit., Paris, 1947.
9. Bordet (J.). — L'immunité dans les maladies infectieuses. 1 vol., Masson, édit., Paris, 1939.
10. Boyd (W. C.). — Fundamentals of immunology. 1 vol., Interscience, édit., New-York, 1947.
11. Brumpt (E.). — Précis de Parasitologie. 2 vol., Masson et C^ie^, édit., Paris, 1936.
12. Callot (J.). — Thèse Médecine, Paris, 1934.
13. Campbell (A. C. P.), Drennan (A. M.) et Rettie (T.). — *J. Path. Bact.*, 1935, **40**, 537.
14. Campbell (D. H.). — *Journ. inf. Diseases*, 1936, **59**, 267.
15. Cannon (P. P.) et Marshall (C. E.). — *J. Immunol.*, 1941, **40**, 127.
16. Danielopolu (D.). — *Rev. Immunol.*, 1946, **10**, 297.
17. Danielopolu (D.). — *Rev. Immunol.*, 1947, **11**, 91 et 188.
18. Dansker (V. J.). — *Trudi Leningradskogo Inst. Epidem. i Bakteriol. imeni Pastera*, 1937, **3**, 78.
19. Delaunay, Lehoult (Y.), Vendrely et Sarciron. — *In* Boivin et Delaunay [8].
20. Delaunay (A.), Fasquelle (R.) et Delaunay (M.). — *Rev. Scient.*, 1947, **16**, 1007.
21. Dequirot (A.). — Thèse Médecine, Paris, 1945.
22. Derobert (L.). — L'éosinophilie générale et locale, 1 vol., J.-B. Baillière et Fils, Paris, 1942.

23. Gerlach (F.). — *Verh. Deutsch. Path. Ges.*, 1923, **19**, 126; *Verh. Deutsch. Path. Ges.*, 1925, **20**, 722.
24. Grosso (G.). — *Folia Hœmat.*, 1912, **14**, 18.
25. Halpern (B. N.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1947, **29**, 309.
26. Hawn et Janeway. — *J. exp. Med.*, 1947, **85**, 571.
27. Hirschfeld (H.) et Hittmair (A.). — *Klin. Wochenschr.*, 1923, **2**, 173.
28. Homma (E.). — *Virch. Arch. f. Path. Anat.*, 1921, **11**, 233.
29. Ishihara (A.). — *Journ. Chosen. Med. Assoc.*, 1939, **29**, 32.
30. Jolly (J.). — *Arch. de Med. experi.*, 1898, **10**, 546 et 615.
31. Klinge. — *Beitr. z. Path. Anat.*, 1930, **83**, 185.
32. Langeron (M.). — *Précis de Microscopie.* 1 vol., Masson, édit., Paris, 1942.
33. Laporte (R.). — *Ann. Inst. Past.*, 1934, **53**, 598.
34. Lavier (G.). — *Le Sang*, 1944-1945, **16**, 510.
35. Lavier (G.). — *Bull. Acad. Med.*, 1945, **129**, 269 et 560.
36. Machebœuf (M.) et Mandoul (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, 1032.
37. Machebœuf (M.) et Mandoul (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **132**, 124.
38. Mas y Magro (F.). — *Le Sang*, 1934, **8**, 881.
39. Morenas (R. L.). — *Arch. Mal. App. Diges.*, 1926, **16**, 1036.
40. Opie. — *J. of Immunology*, 1923, **8**, 19 et 59.
41. Opie. — *J. of Immunology*, 1924, **9**, 258.
42. Panizza. — *In* Grosso [24].
43. Pasteur-Vallery-Radot, Mauric et Halpern (B. N.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1946, **111**, 480.
44. Rizzo (C.). — *Riv. Path. Nerv.*, 1930, **34**, 936.
45. Sabrazès (J.), Léger (M.) et Léger (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1910, **69**, 591.
46. Schlecht (H.) et Schwenker (G.). — *Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, 1915, **108**, 405.
47. Selye (H.). — *Ann. Endoc.*, 1946, **7**, 289.
48. Valillo. — *In* Weinberg (M.) et Seguin (P.) [49].
49. Weinberg (M.) et Seguin (P.). — *Ann. Inst. Past.*, 1914, **28**, 470.
50. Wilhelmi (W.). — *Biol. Bull.*, 1940, **89**.

Bordeaux. — Imp. E. Drouillard, 3, place de la Victoire